

• 论著 • 临床研究 •

TNF-R、MCP-1 在 2 型糖尿病肾病患者不同分期中的表达水平及临床意义分析*

贾丽艳¹, 曹小会², 胡艳云¹, 王 君¹

(保定市第一中心医院东院: 1. 内分泌三科; 2. 肾内科, 河北保定 071000)

摘要:目的 研究肿瘤坏死因子受体(TNFR)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)在 2 型糖尿病肾病患者不同分期中的表达水平及临床意义。方法 选择 2 型糖尿病肾病患者 95 例, 根据患者分期标准分为无蛋白尿组、早期蛋白尿组、临床蛋白尿组 3 组, 同期选择 45 例健康者作为对照组。收集所有研究对象的外周静脉血, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平。结果 无蛋白尿组、早期蛋白尿组、临床蛋白尿组患者血清 TNFR-1、TNFR-2 和尿 MCP-1 水平均显著高于对照组, 且早期蛋白尿组血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平明显高于无蛋白尿组, 临床蛋白尿组血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平明显高于早期蛋白尿组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 无蛋白尿组、早期蛋白尿组、临床蛋白尿组患者血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平均显著降低, 较治疗前差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 2 型糖尿病肾病患者每个时期血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平明显升高, 且随着患者病情程度的加重其水平越高; 检测血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平可作为判断 2 型糖尿病肾病病情发展的重要指标。

关键词: 2 型糖尿病肾病; 肿瘤坏死因子受体; 单核细胞趋化蛋白-1

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.16.022

中图法分类号: R587.2

文章编号: 1673-4130(2018)16-2015-04

文献标识码: A

Expression of TNF-R and MCP-1 in different stages of type 2 diabetic nephropathy and its clinical significance*

JIA Liyan¹, CAO Xiaohui², HU Yanyun¹, WANG Jun¹

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Nephrology, the First Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 071000, China)

Abstract: **Objective** To study expression of tumor necrosis factor receptor (TNFR) and monocyte chemoattractant protein -1 (MCP-1) in different stages of type 2 diabetic nephropathy patients and their clinical significance. **Methods** 95 patients with chronic renal failure type 2 diabetic nephropathy were selected as research objects. According to staging criteria, those patients were divided into the no albuminuria ($n=28$), early proteinuria ($n=32$) and the clinical proteinuria ($n=35$) groups. 45 healthy persons in the same period were selected as the control group. The peripheral venous blood of all subjects was collected, and ELISA method was used to detect tumor necrosis factor receptor-1, tumor necrosis factor receptor -2 and urinary monocyte chemoattractant protein-1 level. **Results** Serum TNFR-1, TNFR-2 and MCP-1 levels in no albuminuria group, the early albuminuria group, the clinical albuminuria group were significantly higher than those in the control group, and serum TNFR-1, TNFR-2 and MCP-1 levels in early albuminuria group were obviously higher than those in no albuminuria group, serum TNFR-1, TNFR-2 and MCP-1 levels in clinical albuminuria group were obviously higher than those in early albuminuria group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, serum TNFR-1, TNFR-2 and MCP-1 were significantly reduced in patients with no proteinuria, early proteinuria, and clinical proteinuria, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of TNFR-1, TNFR-2 and MCP-1 in patients with type 2 diabetic nephropathy were significantly higher in each stage, and the levels increased the severity of the disease. The serum TNFR-1, TNFR-2 and MCP-1 levels can be used as an important indicator for the development of diabetic nephropathy.

Key words: type 2 diabetic nephropathy; tumor necrosis factor receptor; monocyte chemoattractant

* 基金项目: 保定市科学研究与发展计划项目(16zf101)。

作者简介: 贾丽艳, 女, 主治医师, 主要从事内分泌方面研究。

本文引用格式: 贾丽艳, 曹小会, 胡艳云, 等. TNF-R、MCP-1 在 2 型糖尿病肾病患者不同分期中的表达水平及临床意义分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(16): 2015-2017.

protein -1

2 型糖尿病肾病在临床上属于糖尿病患者最为重要的合并症及慢性疾病^[1]。调查发现 2 型糖尿病肾病的发病率逐年递增,是导致患者死亡的重要因素,是由遗传因素、肾脏血流动力学异常、高血糖造成的代谢异常等原因引发的疾病^[2]。糖尿病肾病一般分为无蛋白尿期、早期蛋白尿期、临床蛋白尿期 3 个时期,每个时期的血清肿瘤坏死因子受体(TNFR)-1、TNFR-2 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平有明显变化^[3]。TNFR-1 可在机体内每一个细胞表达,而 TNFR-2 只能在有限的细胞表达,且 TNFR-2 的活性对疾病更有特异性,对治疗 2 型糖尿病肾病是一个很好的靶点^[4]。MCP-1 介导的单核细胞或巨噬细胞在肾脏的聚集与活化引起炎症反应,对 2 型糖尿病肾病的发生和发展起到关键作用^[5]。本文旨在研究 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 在 2 型糖尿病肾病患者不同分期中的表达水平及临床意义分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 8 月至 2017 年 8 月在本院进行治疗的 2 型糖尿病肾病患者 95 例作为研究对照。纳入标准^[6]:(1)符合 1999 年 WHO 的 2 型糖尿病诊断和分型标准;(2)对本研究知情并签署同意书。排除标准:(1)无法控制的尿路感染,以至影响尿蛋白测定的患者;(2)由其他原因引起肾脏疾病者。根据 24 h 尿蛋白排泄量(UAER)将 95 例患者分为:无蛋白尿组(UAER<30 mg/d),28 例,男 15 例,女 13 例,年龄 46~69 岁,平均(61.38±7.29)岁,病程(3.34±0.48)年,体质量指数(BMI)为(24.32±3.19)kg/m²;早期蛋白尿组(UAER 30~300 mg/d),32 例,男 19 例,女 13 例,年龄 48~72 岁,平均(60.29±6.98)岁,病程(3.97±0.52)年,BMI(25.89±3.57)kg/m²;临床蛋白尿组(UAER>300 mg/d),35 例,男 18 例,女 17 例,年龄 42~71 岁,平均(62.37±7.25)岁,病程(6.34±0.76)年,BMI(27.28±4.29)kg/m²。同期选择在本院进行常规体检的健康者 45 例作为对照组,男 26 例,女 19 例,年龄 44~70 岁,平均(61.23±7.03)岁,BMI(22.18±3.03)kg/m²。各组研究者性别、年龄等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 方法 采集所有研究者的病史,记录年龄、性别、病程,测量身高、体质量,计算 BMI。所有研究对象抽取空腹静脉血 4 mL,离心处理,保存-60℃冰箱待检。TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 采用 ELISA 法检测,严格按照试剂盒说明操作。无蛋白尿组患者采用控制饮食,调整生活习惯;早期蛋白尿组患者采用控制饮食、降压、调脂、抗血小板聚集等基础治疗;临床蛋白尿组采用一系列基础治疗后,必要时可每日早餐前皮下注射利拉鲁肽类药物。治疗 3 个月后再次

检测患者血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平。

表 1 4 组研究者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 (岁)	病程 (年)	BMI (kg/m ²)
无蛋白尿组	28	15/13	63.57±9.01	3.32±0.50	20.90±1.35
早期蛋白尿组	32	19/13	63.91±8.03	3.05±0.40	20.31±1.87
临床蛋白尿组	35	18/17	61.40±6.60	6.40±0.72	20.32±1.98
对照组	45	26/19	62.94±7.88	—	20.60±1.52
χ^2/F		0.564	0.674	361.995	1.051
<i>P</i>		0.905	0.572	0.000	0.369

注:—表示无数据

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 进行数据统计,计量资料比较采用 *t* 检验,当 $P<0.05$ 时表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平比较 与对照组比较,2 型糖尿病肾病患者血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平较高,差异具有统计学意义($P<0.05$);且早期蛋白尿组患者血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平明显高于无蛋白尿组患者($P<0.05$);临床蛋白尿组血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平明显高于早期蛋白尿组患者($P<0.05$)。见表 2。

表 2 4 组血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平比较(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TNFR-1	TNFR-2	MCP-1
无蛋白尿组	28	30.55±2.87	55.29±5.14	78.51±9.09
早期蛋白尿组	32	37.98±9.55	60.77±5.22	100.61±11.39
临床蛋白尿组	35	43.57±4.75	68.90±7.90	130.76±15.11
对照组	45	24.53±2.93	38.50±4.54	39.35±5.05
<i>F</i>		391.586	655.541	2 736.167
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 2 型糖尿病肾病患者治疗前后 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平比较 治疗后,各组患者血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平均明显降低,与治疗前相比差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 型糖尿病肾病患者治疗前后 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平比较(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TNFR-1	TNFR-2	MCP-1
无蛋白尿组	治疗前	30.55±2.87	55.29±5.14	78.51±9.09
	治疗后	24.69±4.41	39.55±4.30	42.18±5.60
早期蛋白尿组	治疗前	37.98±9.55	60.77±5.22	100.61±11.39
	治疗后	27.3±3.55	41.37±4.20	45.41±5.04
临床蛋白尿组	治疗前	43.57±4.75	68.90±7.90	130.76±15.11
	治疗后	30.96±4.25	45.22±5.88	46.00±5.34

3 讨 论

2 型糖尿病肾病是引发肾功能受损的主要原因,如出现蛋白尿持续时间长,则肾功能将持续性减退直至肾功能衰竭引发患者死亡^[7]。2 型糖尿病肾病越早诊断和治疗越能明显改善其症状,有效降低病死率。2 型糖尿病肾病患者早期尿中发现少量尿蛋白时,患者通常不够重视,易忽视,当尿中出现大量蛋白时,说明患者肾脏已经受严重损伤,且病情已经无法控制^[8-9]。因此,选择合适的化验指标进行检测在临床上至关重要,有利于早期诊断和治疗。本研究联合检测了不同时期 2 型糖尿病肾病血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平,了解了各个时期的肾损伤程度、病情发展情况,使早期 2 型糖尿病肾病得到有效地控制和治疗^[10]。

MCP-1 是机体内一种重要的炎症趋化刺激因子,由内皮细胞、肾组织细胞、肾小管上皮细胞及炎症刺激下单核分泌^[11],具有趋化血循环中的单核细胞进入内膜活化成巨噬细胞的功能。MCP-1 使肾组织在少量单核细胞浸润,吞噬机体内有害物质,从而减轻肾组织损伤^[12]。2 型糖尿病肾病的发展是 MCP-1 通过聚集单核细胞到肾小管间质,介导肾脏间质炎症、肾小管萎缩和间质纤维化形成。MCP-1 通过释放蛋白水解酶和氧活性物质趋化和激活单核细胞,引发肾小球结构损伤,从而引起肾小球动脉壁慢性炎症,同时 MCP-1 通过活化巨噬细胞产生的各种炎症细胞和黏附分子的正反馈表达,增加细胞外基质合成分泌,使炎症部位受到严重损伤,从而快速引起病情的发展, MCP-1 可作为 2 型糖尿病肾病患者早期诊断指标之一^[13]。

TNFR 是机体内炎症因子肿瘤坏死因子路径中的组成部分,属于 I 型跨膜糖蛋白, TNFR 包括胞膜外区、跨膜区和胞内区 3 个部分,它们所占的比例均不同,与参与的不同信号转导途径有关,分布于人体正常细胞表面^[14-15]。TNFR-1 主要是与三聚体形式的 TNF- α 结合,参与细胞凋亡。TNFR-2 则主要依赖肿瘤坏死因子受体相关因子 2 和核因子,在细胞存活中起作用。同时,表达 TNFR-2 的细胞也能表达 TNFR-1,它们所占比例可改变细胞的存活或凋亡^[16]。TNFR-1、TNFR-2 浓度较高的 2 型糖尿病患者引发终末期肾病的风险明显升高,对肾组织进行的研究发现, TNFR1 在近端肾小管有大量聚集,且对肾小管损伤有预测作用,提示 TNFR-1、TNFR-2 比其他指标更灵敏地预测肾功能状态,可作为 2 型糖尿病肾病诊断新的标志物。

本研究结果显示,2 型糖尿病肾病患者血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平明显高于健康者,且早期蛋白尿患者血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平明显高于无蛋白尿患者,临床蛋白尿患者血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平明显高于早期蛋白尿患者,表明血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 参与

了 2 型糖尿病肾病的发展过程,是评估 2 型糖尿病肾病病情的重要指标。

4 结 论

2 型糖尿病肾病患者血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平均明显升高,且随着病情的加重其水平越高;检测血清 TNFR-1、TNFR-2 和 MCP-1 水平可作为判断 2 型糖尿病肾病病情发展的诊断手段之一,可及早有效检测出肾脏的受损程度,了解 2 型糖尿病肾病各个时期病情发展,对治疗 2 型糖尿病肾病具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 张宝玉,庞倩倩,姜艳,等.血清全段成纤维细胞生长因子-23 在 2 型糖尿病肾病不同分期中的变化[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2015,8(2):126-131.
- [2] MONTAIGNE D, COISNE A, SOSNER P, et al. Electrical atrial vulnerability and renal complications in type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2016, 59(4): 861-862.
- [3] LI X, JIN Q, WU Y L, et al. Tetrandrine regulates hepatic stellate cell activation via TAK1 and NF- κ B signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 36: 263-270.
- [4] 米桂平,王桂英.肿瘤坏死因子受体 1,2 与糖尿病肾病关系的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(6):609-612.
- [5] KOZUMA K, OTSUKA M, IKARI Y, et al. Clinical and angiographic outcomes of paclitaxel-eluting coronary stent implantation in hemodialysis patients: A prospective multicenter registry: The OUCH-TL study (Outcome in hemodialysis of TAXUS Liberte) [J]. J Cardiol, 2015, 66(6): 502-508.
- [6] ELSHERBINY N M, EL-SHERBINY M, SAID E. Amelioration of experimentally induced diabetic nephropathy and renal damage by nilotinib [J]. J Physiol Biochem, 2015, 71(4): 635-648.
- [7] 湛貽璞.糖尿病合并慢性肾功能不全患者血糖管理的特殊要求[J].中国实用内科杂志,2015,35(6):503-505.
- [8] DELGADO-CALLE J, ANDERSON J, CREGOR M D, et al. Bidirectional notch signaling and Osteocyte-Derived factors in the bone marrow microenvironment promote tumor cell proliferation and bone destruction in multiple myeloma [J]. Cancer Res, 2016, 76(5): 1089-1100.
- [9] 曹清清,葛欣联,王绵,等.2 型糖尿病肾病患者血清 25 羟维生素 D₃ 变化及其与肾功能指标,炎症因子的相关性 [J]. 疑难病杂志,2015,14(12): 1245-1248.
- [10] 迟海燕,周玉萍.2 型糖尿病肾病不同分期骨代谢物和骨密度的变化[J].山西医药杂志,2016,45(13): 1574-1576.
- [11] LIU P, LIU R, CHEN X, et al. Can levothyroxine treatment reduce urinary albumin excretion rate in patients with early type 2 diabetic nephropathy and subclinical hypothyroidism A randomized double-blind and placebo-controlled study [J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(12): 2233-2340.
- [12] BECKER A, EICHENTOPF R, SEDLMEIER R, et al. IsoQC (QPCTL) knock-out mice (下转第 2021 页)

术前比较均具有显著差异,也进一步显示,血清 GP73、AFP 高表达及 E-cadherin 低表达的患者术后更容易复发,可为临床监测肝癌术后复发起到预警作用。此外,GP73、AFP、E-cadherin 联合诊断肝癌的特异度为 96.00%,明显高于各指标单项检测的特异度,也提示联合检测可明显提高诊断特异性,在判断肝癌术后复发中具有更好的临床价值。

4 结 论

目前对于 GP73、AFP、E-cadherin 联合检测在肝癌中的应用的报道仍较少。本研究观察了肝癌患者中血清 GP73、AFP、E-cadherin 的表达情况,发现联合检测血清 GP73、AFP、E-cadherin 对诊断肝癌具有积极意义,且可作为预测肝癌术后复发的重要因子。

参考文献

[1] 陈建国,朱健,张永辉,等.肝癌流行趋势的改变:基于启东 40 年癌症登记资料的分析[J].中国肿瘤,2014,23(8):621-628.

[2] 扈彩霞,郑加生,林伟,等.原发性肝癌微波消融术后早期复发危险因素分析[J].临床肝胆病杂志,2015,31(2):228-231.

[3] AI N,LIU W,LI Z,et al. High expression of GP73 in primary hepatocellular carcinoma and its function in the assessment of transcatheter arterial chemoembolization[J]. Oncol Lett,2017,14(4):3953-3958.

[4] 崔冉亮,李悦国,张鹏宇,等.血清高尔基体蛋白 73 联合甲胎蛋白检测在原发性肝癌患者中的诊断价值[J].中国肿瘤临床,2015,42(4):222-225.

[5] BAYS J L,CAMPBELL H K,HEIDEMA C,et al. Linking E-cadherin mechanotransduction to cell metabolism through force-mediated activation of AMPK[J]. Nat Cell Biol,2017,19(6):724-731.

[6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J].现代实用医学,2002,14(4):213-220.

[7] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.

[8] 陈平圣.我国原发性肝癌病理诊断现状及展望[J].泸州医学院学报,2016,39(5):410-413.

[9] 汪晋,马金良.肝癌预后相关影响因素[J].中国普通外科杂志,2015,24(2):270-274.

[10] GAO J,SONG P. Combination of triple biomarkers AFP, AFP-L3, and PIVAKII for early detection of hepatocellular carcinoma in China: Expectation[J]. Drug Discov Ther,2017,11(3):168-169.

[11] MA H,SUN X,CHEN L,et al. Multiplex immunochips for High-Accuracy detection of AFP-L3% based on Surface-Enhanced Raman Scattering: implications for early liver cancer diagnosis [J]. Anal Chem, 2017, 89 (17): 8877-8883.

[12] 赵倩,王小平,胥冰,等.甲胎蛋白与肝癌免疫的研究进展[J].生物学杂志,2016,33(2):95-99.

[13] YANG Y,LIU Q,ZHANG H,et al. Silencing of GP73 inhibits invasion and metastasis via suppression of epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Rep,2017,37(2):1182-1188.

[14] 范公忍,王伟芳,韩聚强,等.血清 AFP、GP73 和 GPC3 联合检测在原发性肝癌诊断中的应用[J].检验医学,2014,29(9):884-888.

[15] 刘金霞,瞿利帅,陆翠华,等.EHD2 与 E-cadherin 在肝细胞肝癌中的表达及其相关性[J].中国肿瘤临床,2017,44(3):118-122.

[16] TORABIZADEH Z,NOSRATI A,SAJADI SARAVI S N,et al. Evaluation of E-cadherin expression in gastric cancer and its correlation with clinicopathologic parameters[J]. Int J Hematol,2017,11(2):158-164.

[17] LEE S W,CHONG J U,MIN S O,et al. Are Adipose-Derived stem cells from liver falciform ligaments another possible source of mesenchymal stem cells? [J]. Cell Transplant,2017,26(5):855-866.

[18] 黄建强,常瑞明,温立强,等.E-cadherin 在肝癌组织中的表达及其对肝癌患者预后的影响[J].第三军医大学学报,2014,36(22):2301-2303.

[19] WANG B O,LIU J Y,XIONG Y,et al. Soluble E-cadherin as a serum biomarker in patients with HBV-related liver diseases [J]. Clin Biochem, 2016, 49 (16/17): 1232-1237.

(收稿日期:2018-01-28 修回日期:2018-03-10)

(上接第 2017 页)

suggest differential substrate conversion by glutaminyl cyclase isoenzymes[J]. Biol Chem,2016,397(1):45-55.

[13] 张铭予,黄涛,吉晓琴,等.α-硫辛酸对 2 型糖尿病肾病患者血清肿瘤坏死因子受体 1 浓度和 PCX 排泄的影响[J].中国药物与临床,2016,16(5):685-687.

[14] Baird J S. Sieving and extraction of peptides and proteins during hemofiltration: a systematic review [J]. Clin Nephro,2017,87(6):271-277.

[15] LIU J J,GHOSH S,KOVALIK J P,et al. Profiling of

plasma metabolites suggests altered mitochondrial fuel usage and remodeling of sphingolipid metabolism in individuals with type 2 diabetes and kidney disease[J]. Kidney Int Rep,2016,2(3):470-480.

[16] MUELLER M,WEINMANN D,TOEGEL S,et al. Compounds from Caesalpinia sappan with anti-inflammatory properties in macrophages and chondrocytes [J]. Food Funct,2016,7(3):1671-1679.

(收稿日期:2018-01-30 修回日期:2018-03-12)